

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H.J. Dengler, Prof. Dr. H.G. Lasch

**UNTERSUCHUNGEN
ZUR FRAGE DER ENZYMAKTIVITÄT IM HARN
VON PATIENTEN MIT PYELONEPHRITIS**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität
zu
G i e ß e n

vorgelegt von
Volker Wizemann
aus Gießen

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545921_0048

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H.J. Dengler, Prof. Dr. H.G. Lasch

**UNTERSUCHUNGEN
ZUR FRAGE DER ENZYMAKTIVITÄT IM HARN
VON PATIENTEN MIT PYELONEPHRITIS**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität
zu
G i e ß e n

vorgelegt von
Volker Wizemann
aus Gießen

1971



Dekan : Prof. Dr. H. G. Lasch
Referent : Prof. Dr. G. Schütterle
Korreferent: Prof. Dr. G. Gundlach

Inhaltsübersicht

1. Einleitung und Problemstellung
 - 1.1 Nierenparenchymschädigung und Urinenzymaktivität
 - 1.2 Beziehung zwischen Urinzellen und Enzymgehalt des Harns
2. Methodik
 - 2.1 Auswahl der Kollektive
 - 2.2 Auswahl und Bestimmung der Urinenzyme
 - 2.2.1 Lactatdehydrogenase
 - 2.2.2 Malatdehydrogenase
 - 2.2.3 Glutamat - Oxalat - Transaminase
 - 2.2.4 Glutamat - Pyruvat - Transaminase
 - 2.2.5 Leucin - Aminopeptidase
 - 2.2.6 Alkalische Phosphatase
 - 2.2.7 Kreatinin-Phosphokinase, Pyruvatkinase, Glutamatdehydrogenase
 - 2.2.8 Berechnung der Enzymeinheit
 - 2.3 Gewinnung und Aufarbeitung der Urinproben
 - 2.3.1 Bedingungen der Uringewinnung, Dialyse, Gefriertrocknung
 - 2.3.2 Quantitative Zellzählung
 - 2.4 Kritik der Methoden
3. Ergebnisse
 - 3.1 Vorbemerkung
 - 3.2 Meßwerte, Mittelwerte und Streuung
 - 3.3 Statistische Auswertung
 - 3.3.1 Enzymaktivität bei Nierengesunden und bei Patienten mit Pyelonephritis

- 3.3.2 Enzymaktivität Nierengesunder und Erythrocytenzahl des Urins
- 3.3.3 Enzymaktivität Nierengesunder und Leukozytenzahl des Urins
- 3.3.4 Enzymaktivität bei Pyelonephritis und Erythrozytenzahl des Urins
- 3.3.5 Enzymaktivität bei Pyelonephritis und Leukozytenzahl des Urins
- 3.3.6 Falschpositive und falsch negative Ergebnisse
- 3.3.7 Enzymaktivität im Urin bei akuter und bei chronischer Pyelonephritis
- 3.3.8 Vergleich der Enzymaktivitäten des Urins von Patienten mit Pyelonephritis und Glomerulonephritis
- 3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse
- 4. Diskussion
- 5. Zusammenfassung

1. Einleitung und Problemstellung

- 1.1 Die Niere ist ein stoffwechselaktives und damit enzymreiches Organ. Im Vergleich zu anderen Organen besitzt sie den höchsten Sauerstoffverbrauch pro Gewichtseinheit (7,44). In den einzelnen Abschnitten des Nephrons lassen sich quantitative und qualitative Unterschiede des Enzymgehaltes nachweisen. So finden sich im allgemeinen in den Zellen des proximalen und distalen Tubulus die höchsten Enzymkonzentrationen, während sie im Glomerulum, in den Sammelrohren und den nachfolgenden Abschnitten des Harnsystems vergleichsweise niedrig sind (20, 26, 30, 34, 38).
- Werden Körperzellen geschädigt, so treten, bedingt durch Permeabilitätsänderung der Zellwand, intrazelluläre Enzyme in das Interstitium und letztlich in das Serum aus und sind hier als Ausdruck einer Parenchymschädigung erhöht meßbar. Trifft eine Noxe die enzymreichen Tubuluszellen, ist nicht nur eine Freisetzung (ggf. mit partieller Inaktivierung) von Enzymen in das Interstitium denkbar, sondern auch eine Abgabe in das Lumen des Nephrons. Enzyme der Tubuluszellen müßten sich dann im Urin in einer erhöhten Konzentration messen lassen und damit einen Hinweis auf die zugrundeliegende

Erkrankung geben. Zudem könnte die Konstellation der einzelnen Enzyme im Urin für die betroffene Nierenstruktur charakteristisch sein und so die vorwiegende Funktionsdiagnostik der Nierenkrankheiten unter morphologischen Gesichtspunkten ergänzen.

Bei einer Pyelonephritis kommt es zu einer Schädigung von Tubulusepithelien. Ein Aktivitätsanstieg der dort lokalisierten Enzyme und eine bestimmte Fermentkonstellation im Urin ist zu prüfen.

1.2 Im Harn sind bisher ca. 30 verschiedene Enzyme nachgewiesen worden (36). Neben den Tubuluszellen als Herkunftsort sind weitere Quellen enzymatischer Aktivität im Urin denkbar: Filtration von Serumenzymen durch das Glomerulum; andere lumenumschließende Zellen des Nephrons, des Nierenbeckens, des Ureters, der Blase und der Harnröhre; Bakterien und schließlich die auch im Harn gesunder Personen nachweisbaren Erythrocyten und Leukozyten.

Vor allem die Rolle der Zellen des Urins als Herkunftsort von Harnenzymen ist umstritten. Während bisher die Höhe der Enzymaktivität im Urin und die Zellzahl des Harns mit Methoden großer Fehlerbreite verglichen wurde (5, 13, 14, 15, 40, 41), wird in der vorliegenden Arbeit die Be-

ziehung zwischen Zellzahl und Enzymkonzentration
des Urins mit einer quantitativen Methode untersucht.

Table 1. Enzyme activities ($\mu\text{mole/g dry tissue} \cdot \text{min at } 37^\circ \text{C} \pm \text{SD}$) in the nephron of the healthy human kidney
() Range, [] number of patients

	LDH	MDH	GIDH	GOT	GPT	CA	ICDH*	G-6-PDH*
Glomeruli	635 $\pm$ 215 [9] (407-1,069)	639 $\pm$ 155 [5] (428-858)	13 $\pm$ 4 [5] (8-18)	104 $\pm$ 29 [4] (77-142)	18 $\pm$ 16 [5] (5-45)	82 $\pm$ 45 [5] (38-158)	38 (18-105)	26 (10-40)
Proximal convolutions	1,417 $\pm$ 368 [10] (1,058-2,217)	1,593 $\pm$ 228 [5] (1,392-1,978)	90 $\pm$ 22 [5] (57-108)	285 $\pm$ 48 [5] (240-347)	126 $\pm$ 61 [5] (55-188)	181 $\pm$ 59 [5] (126-278)	288 (166-495)	16 (12-51)
Distal convolutions	1,217 $\pm$ 200 [10] (980-1,972)	1,590 $\pm$ 296 [5] (1,300-2,013)	84 $\pm$ 33 [5] (63-120)	469 $\pm$ 77 [5] (397-552)	96 $\pm$ 55 [5] (45-177)	301 $\pm$ 116 [5] (152-411)	692 (437-1,059)	24 (17-27)
Medullary ray	1,406 $\pm$ 443 [6] (980-1,972)	1,765 $\pm$ 553 [3] (1,208-2,314)	82 $\pm$ 20 [4] (57-98)	335 $\pm$ 61 [4] (282-410)	213 $\pm$ 60 [4] (129-267)	58 $\pm$ 23 [5] (38-95)	625 (360-890) collecting ducts	
OMZ	1,235 $\pm$ 326 [5] (825-1,715)	1,313 $\pm$ 316 [4] (909-1,681)	55 $\pm$ 22 [4] (26-74)	378 $\pm$ 35 [3] (338-402)	148 $\pm$ 119 [4] (27-268)	131 $\pm$ 89 [4] (51-234)		
IMZ	1,132 $\pm$ 665 [5] (580-2,120)	1,134 $\pm$ 288 [4] (823-1,382)	30 $\pm$ 12 [4] (14-39)	340 $\pm$ 244 [3] (188-528)	46 $\pm$ 17 [4] (33-70)	92 $\pm$ 45 [4] (32-139)		
Papilla	936 $\pm$ 339 [3] (583-1,289)	390 [2] (317 and 462)	19 [2] (18 and 20)	63 [1]	46 [2] (32 and 60)	70 [1]		

* From DEBACH [15], study on 4 biopsies.

Abb. 1: Enzymaktivitäten der menschlichen Niere.
Nach H. Mattenheimer in: Enzymes in Urine
and Kidney. Huber Verlag, 1968

Zur Nomenklatur:

OMZ = outer zone of the medulla: gerade Anteile des
proximalen und distalen Tubulus, Henle'sche
Schleife und Sammelrohre

IMZ = inner zone of the medulla: Henle'sche Schleife
und Sammelrohre

2. Methodik

2.1 Auswahl der Kollektive.

Die Aktivität von sechs Enzymen im Urin wurde bei zwanzig nieren- und kreislaufgesunden Menschen und bei sechsundfünfzig Patienten mit Pyelonephritis bestimmt und mit der Anzahl der Erythrozyten und Leukozyten im Harn verglichen.

Die Kontrollgruppe bestand aus 13 männlichen und 7 weiblichen Personen im Alter von 12 bis 70 Jahren. Auswahlkriterien für das Normalkollektiv waren eine 'leere Nierenanamnese', klinischer Befund, Urinsediment und quantitative Zellerfassung im Urin, Blutdruck, fehlende Proteinurie und bakteriologischer Befund im Harn. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe wurden gemeinsam mit Herrn R. Scholz erstellt.

Von den 56 Patienten mit Pyelonephritis waren 17 Männer und 39 Frauen im Alter von 18 bis 81 Jahren. Für die Diagnosestellung waren folgende Kriterien ausschlaggebend: Anamnese, klinischer Befund, quantitative Zellzählung im Harn, Harnstatus (Untersuchung auf Protein, Sediment), die bakteriologische Harnuntersuchung, Infusionsurogramm und ggf. Isotopennephrogramm.

2.2 Auswahl und Bestimmungsmethodik der Enzyme.

Kriterien für die Auswahl der im Urin bestimmten Enzyme war ihre Konzentration im Nierenparenchym.

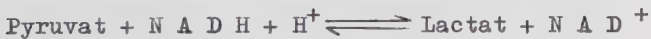
Im Hinblick auf eine spätere Anwendung in der Praxis wurden zur Durchführung der Enzymbestimmungen die von der pharmazeutischen Industrie angebotenen Testkombinationen benutzt.

2.2.1 In der Niere findet sich von allen menschlichen Organen die höchste Aktivität an Lactatdehydrogenase (LDH)⁺ (46).

Im Bereich des Nephrons finden sich am proximalen und distalen Tubulus und an den Sammelrohren hohe LDH-Konzentrationen, während die Glomerula nur geringe LDH-Aktivitäten aufweisen (16, 17, 28, 34, 38). Das Molekulargewicht der Lactatdehydrogenase liegt zwischen 129000 - 155000 (33). Damit ist die obere Grenze, die nach Bayliss et al. für das Passieren der glomerulären Basalmembran durch Proteine bis zu einem Molekulargewicht von ca. 70000 angegeben wird (4), bei weitem überschritten. Die Enzymaktivität wurde mit der Biochemica-Test-Kombination TC-G-I der Fa. Boehringer, Mannheim GmbH bestimmt.

Prinzip der Enzymreaktion:

L D H katalysiert die Reaktion



+ Folgende Abkürzungen werden benutzt:

Lactatdehydrogenase = L D H
Malatdehydrogenase = M D H
Glutamat-Oxalat-Transaminase = GOT
Glutamat-Pyruvat-Transaminase = GPT
Alkalische Phosphatase = AP
Leucin-Amino-peptidase = LAP

Das Gleichgewicht liegt weit auf der Seite von Lactat und NAD^+ . Die Aktivität der LDH wird bestimmt aus der Geschwindigkeit der durch diese Reaktion hervorgerufenen NADH - Abnahme bei 366u. Die Methode lehnt sich an die Angaben von F. Wroblewski und J.S. LaDue (46) an.

2.2.2 Die Malatdehydrogenase (MDH) ist in hoher Konzentration im Tubulus und in den Sammelrohren der menschlichen Niere lokalisiert. Die höchste MDH - Aktivität findet sich im distalen Tubulus; am Glomerulum lassen sich nur geringe Aktivitäten messen (16, 28). Das Molekulargewicht der MDH beträgt 40000 - 60000 (28).

Die MDH-Aktivität des Urins wurde mit der 'Biochemica-Test-Combination TC-L' der Fa. Boehringer, Mannheim bestimmt.

Prinzip der Enzymreaktion:

MDH katalysiert in umkehrbarer Reaktion die Bildung von Milchsäure aus Brenztraubensäure. Als Coenzym dient NADH, das den Wasserstoff auf die Brenztraubensäure überträgt. Die Aktivität der MDH läßt sich aus der NADH-Abnahme bei 366u messen.

2.2.3 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) ist in der Niere vorhanden und hier am höchsten in den Zellen des proximalen und distalen Tubulus konzentriert (17).

Ihr Molekulargewicht beträgt 110000 (36). Die GOT-Aktivität wurde mit der 'Biochemica-Test-Combination TC-A-I' der Fa. Boehringer, Mannheim, bestimmt.

Prinzip der Enzymreaktion:

G O T katalysiert die Gleichgewichtsreaktion

L-Glutamat+Oxalacetat $\rightleftharpoons$ Aspartat+ Ketoglutarat.

Die Aktivität der G O T wird aus der Geschwindigkeit der durch diese Reaktion hervorgerufene Oxalacetat-Zunahme bestimmt. In einer Indikatorreaktion, die von M D H katalysiert wird, wird sie gewessen:

Oxalacetat + N A D H + H $\xrightarrow{+}$ L-Malat + N A D $^{+}$

Als Meßgröße dient N A D H, das bei einer Absorption bei 366u bestimmt wurde.

2.2.4 Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) findet sich ebenfalls in den Tubuluszellen der menschlichen Niere (28). Nach der Leber findet sich in der Niere die zweithöchste Aktivität der G P T menschlicher Organe (47). Das Molekulargewicht beträgt ca. 180 000 (21). Die Aktivität der G P T wurde mit der 'Biochemica-Test-Combination TC-H-I' der Fa. Boehringer, Mannheim, bestimmt.

Prinzip der Enzymreaktion:

G P T katalysiert die Reaktion

L-Glutamat+ NADH + H $\xrightleftharpoons{+}$ L-Alanin+ Ketoglutarat.

Aus der Pyruvatzunahme wird die Aktivität der G P T bestimmt. In einer von L D H katalysierten gekoppelten Indikatorreaktion wird die Pyruvat-Zunahme mit

Hilfe von N A D H und seiner Absorption bei 366u gemessen:



2.2.5 Leucin-Aminopeptidase⁺ (L A P) ist in der Niere vorhanden (20). Dort ist sie in besonders hoher Konzentration in den Zellen des proximalen Tubulus lokalisiert (26, 30). Mattenheimer (28) gibt eine hohe L A P - Aktivität für den Cortex an. Die L A P wurde mit der 'Biochemica-Test-Combination TC-LAP' der Fa. Boehringer bestimmt. Als Substrat dient L - Leucin- β -naphthylamid.

Prinzip der Enzymreaktion:

L-Leucin- β -naphthylamid wird durch L A P in Leucin und β -Naphthylamin gespalten. Die nach einer bestimmten Zeit freigesetzte β -Naphthylmenge ist proportional der L A P - Aktivität und wird auf Grund seiner violetten Farbe bei 405u bestimmt.

2.2.6 Im proximalen Tubulus der menschlichen Niere (vorwiegend am Bürstensaum) findet sich eine hohe Konzentration an alkalischer Phosphatase (A P), während sich am distalen Tubulus, am Glomerulum, an Medulla und Papille nur geringe A P - Aktivitäten darstellen lassen (16, 17, 28, 34).

+ Als L A P wurde die Aktivität des Enzyms (bzw. der Enzyme) gemessen, das L-Leucin- β -naphthylamid spaltet.

Das Molekulargewicht der A P liegt zwischen 75 - 80000 (9). Die Enzymbestimmung wurde mit der 'Biochemica-Test-Combination TC-P' der Fa. Boehringer durchgeführt.

Prinzip der Enzymreaktion:

Durch Phosphatasen wird p-Nitrophenylphosphat in Phosphat und p-Nitrophenol gespalten. Die freigesetzte Menge an p-Nitrophenol ist proportional der Phosphatase-Aktivität. Diese kann nach Zugabe von Natronlauge auf Grund ihrer gelben Farbe bei 405u bestimmt werden. Die Methode lehnt sich an die Angaben von O.A. H. Bessey et al.(8) an.

2.2.7 Bei allen Urinproben wurde die Aktivität der Kreatininphosphokinase, der Pyruvatkinase und der Glutamatdehydrogenase mit den entsprechenden Testsätzen der Fa. Boehringer mitbestimmt. Eine meßbare Aktivität dieser Enzyme im Urin konnte nicht ermittelt werden.

2.2.8 Bei den Enzym-Aktivitätsmessungen wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Der jeweilige Mittelwert liegt den Ergebnissen zugrunde. In der Regel werden Enzymaktivitäten auf den Eiweißgehalt bezogen. Da aber die Ausscheidung von Protein im Urin starken Schwankungen unterliegt, wurden die gemessenen Enzymmengen⁺ auf mg Kreatinin pro Minute berechnet.

Die Ausscheidung von Kreatinin im Harn ist relativ konstant und bietet sich somit als Bezugsgröße an (32).

Der Einfluß der Diurese auf die Enzymausscheidung im Urin wurde durch die Berechnung der Aktivität pro Minute berücksichtigt. Zudem waren die unter den Bedingungen der quantitativen Zellerfassung (Antidiurese und konstante Tageszeit) gewonnenen Harnportionen relativ konstant.

2.3 Aufarbeitung der Urinproben

- 2.3.1 Der Urin der 20 Kontrollpersonen und der 56 Patienten mit Pyelonephritis wurde jeweils nach einer 12-stündigen nächtlichen Durstperiode in den Morgenstunden zwischen 7 und 10 Uhr unter Standardbedingungen gesammelt. Der 3-Stundenurin wurde von Männern spontan gelassen; bei Frauen wurde er am Ende der Sammelperiode durch eine einmalige Katheterisierung gewonnen. Gleichzeitig wurde venöses Blut abgenommen. Nach Messung der 3-Stunden-Urinmenge wurde nach vorherigem Umrühren mit der Pipette Harn zur quantitativen Zellzählung entnommen und damit die Fuchs-Rosenthal-Kammer gefüllt. Abgesehen von ca. 10 ml, aus denen in

+ Die Enzymmenge, die, bezogen auf 1 mg Kreatinin im Urin bei 25°C pro Minute ein mMol Substrat umsetzt, wird als eine Einheit (E) bezeichnet.

Doppelbestimmungen jeweils pH, Osmolarität und Harnstoff- und Kreatiningehalt gemessen wurden, wurden ca. 60 - 70 ml zentrifugiert (10 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute. Die entsprechende g-Zahl betrug 2400).

Wie eine Prüfung ergab, war der Urin jetzt zellfrei. Er wurde in Dialysierschläuche gefüllt, an beiden Seiten mit einem doppelten Knoten verschlossen und anschließend gewogen. Die Dialysierschläuche (Kaliber 20 der Fa. Kalle) hatten eine Wanddicke von ca. 32 u.

Die Porengröße, die zwischen 30 bis 80 Å liegt, gestattet es, Substanzen mit einem Molekulargewicht von unter 15000 ungehindert zu passieren, während Substanzen, deren MG darüber liegt, zurückgehalten werden.

Die Dialyse fand in einem 10 Liter großem, mit eisgekühltem Leitungswasser gefülltem Plastikgefäß statt. Während der 2-stündigen Dialyse wurde das Wasser dreimal gewechselt. Nach nochmaliger Gewichtsbestimmung wurde der dialysierte Urin zu je 10 ml in Reagenzgläser gefüllt und in dem Gerät der Fa. Christ (Nr. 0210) unter Vacuum gefriergetrocknet⁺. Nach 24 Stunden war der Harn bis auf eine weiß-gelbliche, meist klebrige Masse eingengt, die mit aqua dest auf ein Zehntel der ur-

+ Herr PD Dr. Wörner hat mich in der Auswahl und der Bestimmungsmethodik der Enzyme beraten. Ich möchte ihm an dieser Stelle danken.

sprünglichen Urinmenge aufgefüllt wurde. Zur Entfernung von Restbeständen an Harnstoff und Enzyminhibitoren, deren Konzentration sich durch die Einengung ja auch um das Zehnfache erhöhte, wurde nochmals nach dem oben beschriebenen Verfahren dialysiert. Wiederum wurde das Gewicht vor und nach der 3-stündigen Dialyse bestimmt. Aus dem während der Urinsammelperiode gewonnenem Serum wurden in Doppelbestimmungen Harnstoff- und Kreatininkonzentration gemessen.

Durch das zweimalige Dialysieren ergab sich eine Volumenänderung und damit ein Faktor (F), der bei der Aktivitätsberechnung berücksichtigt werden mußte.

$$F = \frac{\text{Gewicht nach Dialyse}}{\text{Gewicht vor Dialyse}} \times \frac{\text{Gewicht nach Dialyse}}{\text{Gewicht vor Dialyse}}$$

2.3.2

Die Bestimmung der Anzahl der Erythrozyten und Leukozyten im Urin wurde nach der Methode von H.J. Krecke und G. Schütterle (25) vorgenommen. Nach der schon oben beschriebenen Gewinnung des 3-Stunden-Urins wurde nach Durchmischung des Harns mit einer Pipette Urin entnommen und damit die 3,2 mm³ fassende Fuchs-Rosenthalkammer aufgefüllt. Die Zellzählung erfolgte also im Nativurin, eine Methode, die nicht nur einfacher in der Durchführung ist, sondern auch durch den Verzicht auf Sedimentierung die Fehlerbreite verringert. Bei der anschließenden Zellzählung wurden nur

15 der insgesamt 16 Felder der Fuchs-Rosenthalkammer ausgewertet, was einem Volumen von 3 mm^3 entspricht. Jeweils das rechte untere Feld der Kammer wurde ausgelassen. Von jeder Urinprobe wurde in zwei getrennten Kammern die Zellzahl ausgezählt. Bei den Ergebnissen werden jeweils die Mittelwerte angegeben.

Durch Umrechnung ergibt sich die Zellzahl pro cm^3 und mit der Multiplikation des inzwischen bestimmten Harnminutenvolumens die Zellausscheidung pro Minute.

Die obere Grenze für die als normal anzusehende Zellausscheidung im Urin wird von Krecke und Schütterle für die Erythrocyten bei beiden Geschlechtern zwischen 1500 und 2000/min., für die Leukozyten bei Männern zwischen 2000 und 2700/min., bei Frauen zwischen 3000 und 3700/min. angegeben.

2.4 Kritik der Methode

Um die endgültige Diagnose einer Pyelonephritis, besonders in ihrer chronischen Verlaufsform, zu stellen, bedarf es einer histologischen Untersuchung des Nierenparenchyms. Diese erfolgte jedoch nur in den Fällen, bei denen andere Untersuchungsmethoden die Abgrenzung zur chronischen Glomerulonephritis nicht ermöglichten. In den Fällen, die ad exitum kamen, konnte die Diagnose einer Pyelonephritis durch die Obduktion gesichert werden.

Das Vorliegen von Enzyminhibitoren im Urin kann die Enzymaktivität erheblich beeinträchtigen. Um sicherzugehen, daß eine 2-stündige Dialyse zum Entfernen der Inhibitoren ausreicht, wurde am Beispiel der Harnstoffhemmung der L D H bei 10 Stichproben festgestellt, daß sich nach 2 Stunden Dialyse im Urin kein Harnstoffgehalt mehr feststellen läßt.

Alle Enzymmessungen wurden bei Raumtemperatur vorgenommen.

Bei der Aufarbeitung der Urinproben besteht die Gefahr, daß Enzyme als Protein mit komplizierter molekularer Struktur alteriert werden können.

Die Gefriertrocknung soll nur einen minimalen Aktivitätsverlust der Enzyme bedingen (31, 35).

3. E r g e b n i s s e

3.1 Vorbemerkung

In der Tabellenübersicht zeigt sich, daß manche Werte der quantitativen Zellzählung bei Patienten mit chronischer Pyelonephritis im Normbereich liegen. Dieser Befund steht bekanntlich nicht im Widerspruch zur gestellten Diagnose.

3.2

Meßwerte, Mittelwerte und Streuung

Tab.1: Ergebnisse bei Nieren- und Kreislaufgesunden

Nr.	Ge-	Al-	Ery	Leuko	LDH	MDH	GOT	GPT	AP	LAP
	schl.	ter	<u>min</u>	<u>min</u>			[E]			
1	w	54	1580	2528	0,43	0,26	0,19	0,04	0,05	0,33
2	m	23	2000	1968	0,27	0,97	0,32	0,13	0,08	0,24
3	w	19	177	236	0,45	0,20	0,08	0,01	0,01	0,04
4	w	40	953	381	0,11	0,00	0,14	0,04	0,26	0,27
5	m	17	1860	1488	0,00	0,19	0,11	0,02	0,02	0,16
6	m	32	611	1629	0,10	0,73	0,28	0,14	0,09	0,76
7	w	22	2044	2123	0,20	0,40	0,32	0,25	0,00	0,18
8	m	29	536	536	0,19	0,60	0,48	0,16	0,26	0,60
9	m	20	247	495	0,44	0,14	0,14	0,07	0,12	0,19
10	m	49	299	1199	0,05	0,23	0,13	0,04	0,36	0,08
11	m	35	2017	403	0,18	0,00	0,08	0,04	0,07	0,12
12	m	43	776	776	0,40	0,07	0,13	0,00	0,64	0,14
13	w	70	1111	740	0,87	0,71	0,41	0,16	0,22	0,26
14	m	42	1416	472	0,46	0,36	0,06	0,06	0,43	0,04
15	m	24	174	2006	0,11	0,11	0,05	0,12	0,38	0,16
16	m	34	821	410	0,61	0,43	0,34	0,34	0,15	0,36
17	w	38	333	1000	0,28	0,43	0,03	0,03	1,67	0,14
18	m	16	147	147	0,03	0,06	0,03	0,01	0,00	0,10
19	m	12	277	277	0,45	0,35	0,19	0,29	0,34	0,21
20	w	33	212	212	0,09	0,38	0,07	0,02	0,09	0,04
Maximalwerte					0,87	0,97	0,48	0,34	1,67	0,76

Tab.2: Ergebnisse bei Patienten mit Pyelonephritis

Nr.	Ge- schl.	Al- ter	Zellausscheidung im Urin / Minute Ery- throcy- ten	Leuko- cyten	U r i n e n s y s t e m				AP	LAP
					LDH	MDH	GOZ	GPT		
1	w	65	143418	3109	22,54	20,69	3,33	0,23	10,43	1,03
2	m	41	4294	10202	8,56	5,30	1,34	0,80	0,29	0,35
3	w	47	292393	67000	126,43	5,93	1,96	0,90	5,54	9,14
4	w	37	3267	6897	3,55	2,62	4,05	2,02	1,98	1,46
5	w	72	121894	5508	2,16	73,58	2,54	0,84	2,85	0,66
6	m	58	1166	12826	2,91	3,00	1,05	0,61	10,66	19,87
7	w	60	262	788	2,74	0,94	0,64	0,64	2,59	0,34
8	w	38	408	408	1,40	3,35	1,09	0,87	0,12	1,91
9	m	62	12320	150708	3,14	4,18	2,68	0,73	2,05	4,21
10	w	67	3886	63308	9,16	16,20	0,92	0,92	4,36	5,77
11	w	61	277	1110	2,28	0,59	0,53	0,40	0,41	0,25
12	w	22	7220	4332	51,86	67,38	8,64	4,31	0,63	9,26
13	w	37	1666	37666	1,20	6,61	0,94	0,56	1,56	0,35
14	w	57	6222	19692	6,10	18,45	5,59	4,20	2,81	4,15
15	m	44	1361	1814	3,76	5,82	1,32	0,88	2,01	4,46
16	w	65	203	203	1,22	1,26	0,84	0,57	1,15	0,37
17	w	20	1316	472	0,18	0,66	0,17	0,17	0,07	0,27
18	w	25	233	466	1,41	4,12	0,64	0,18	1,15	2,16
19	m	28	1629	2036	2,32	0,60	0,17	0,17	0,04	0,25
20	m	63	34500	3000	3,78	3,90	3,83	2,66	11,96	2,82
21	w	43	448	2155	0,35	1,46	1,08	0,25	4,28	2,90
22	w	60	3096	917	0,33	0,64	0,93	0,04	0,32	0,63
23	w	36	303	405	0,86	1,41	0,20	0,22	0,29	0,34
24	m	63	1018	9480	2,75	7,93	10,01	0,80	0,91	4,53
25	w	63	1494	376488	1,92	1,98	3,09	0,34	3,05	1,19
26	w	53	1983	819	2,66	2,74	2,07	0,83	3,45	14,14
27	w	53	2553	1702	1,38	1,31	1,08	0,54	3,34	6,38
28	w	27	2162	16766	0,23	0,24	0,19	0,19	0,15	0,15
29	m	81	12378	152201	0,19	0,34	0,05	0,06	2,47	0,30
30	m	48	980	4904	2,27	14,04	0,13	0,27	10,48	17,78
31	w	30	19908	59960	1,13	0,77	0,33	0,23	0,73	0,80
32	w	21	1943	4719	4,21	3,83	0,79	0,08	1,39	0,44
33	w	25	64	421	0,53	0,23	0,04	0,04	0,11	0,09
34	w	18	3999	8400	1,35	2,80	4,93	1,43	2,64	1,54
35	w	30	3388	9149	3,54	1,94	0,33	0,17	2,83	1,46
36	w	50	3267	6896	1,93	3,32	0,45	1,21	2,44	0,31
37	m	68	12440	17773	3,16	4,89	1,48	0,74	0,60	2,82
38	w	71	9660	9333	0,68	0,70	1,76	1,60	0,00	1,90
39	w	62	957916	2376	1,53	3,74	0,27	1,79	2,13	0,48
40	w	45	16333	41000	1,84	2,47	0,84	1,13	1,51	0,41
41	w	37	4833	4269150	10,12	4,92	0,99	0,20	2,24	5,99
42	w	75	4656	20693	0,77	0,80	0,22	1,60	0,39	0,22
43	m	48	6912	132980	0,88	0,91	1,04	0,62	2,02	0,06
44	w	51	4441	2316	0,41	0,85	1,51	0,44	0,81	0,47
45	m	43	95203	13069	2,35	4,84	0,96	0,48	8,41	8,40
46	w	58	26940	610	0,43	1,05	0,42	0,12	0,58	1,51
47	w	20	19535	31079	5,13	6,56	0,80	0,27	4,19	15,59
48	w	42	1333	54207	17,11	11,81	4,01	0,89	8,72	16,64
49	w	43	1942	1554	15,01	11,61	3,23	1,17	3,62	3,94
50	w	34	272333	64872	37,62	20,47	3,20	2,22	0,74	0,58
51	m	73	6657	19249	6,02	4,04	6,36	0,13	7,69	24,04
52	w	63	1110	1850	44,41	45,47	2,74	0,47	11,27	0,58
53	w	30	18573	7237	0,63	1,96	0,59	0,45	11,93	1,02
54	m	38	5833	113833	0,87	0,90	0,31	0,99	0,67	0,67
55	w	66	472	1604	1,24	2,56	0,29	0,05	1,30	0,51
56	m	47	18053	27821	0,35	1,07	0,32	0,24	0,52	0,46
Maximalwerte					126,43	75,58	10,01	4,31	11,96	24,04

Mittelwerte und Streuung

Enzyme im Urin	N	$\bar{x}$	$\pm \sigma$
LDH	20	0,286	0,220
MDH	20	0,330	0,256
GOT	20	0,177	0,130
GPT	20	0,096	0,097
AP	20	0,288	0,375
LAP	20	0,214	0,187

Tab.3: Kontrollpersonen

Enzyme im Urin	N	$\bar{x}$	$\pm \sigma$
LDH	56	7,731	19,029
MDH	56	7,493	14,200
GOT	56	1,772	2,067
GPT	56	0,839	0,888
AP	56	3,050	3,410
LAP	56	3,727	5,552

Tab.4: Patienten mit Pyelonephritis

3.3

Für die statistische Auswertung wurde wegen der starken Streuung ein verteilungsfreies Verfahren ausgewählt.⁺ Die Signifikanzbestimmung im Mehrfelder-test stützt sich auf die Berechnung von chi-Quadrat; die Korrelation wurde ebenfalls mit Hilfe von chi-Quadrat ausgerechnet, aus diesem Wert konnte r' errechnet werden. ($r' = r$ -Äquivalent zur Schätzung des Korrelationskoeffizienten).

Abb. 2 - 13 zeigt die Anzahl der Patienten beider Kollektive in den Gruppen unterschiedlicher Enzymaktivität.

+ Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Meßergebnisse danke ich Herrn Dr. Beckmann von der Psychosomatischen Klinik Giessen.

3.3.1	LDH	MDH	GOT	GPT	AP	LAP
chi-Quadrat	40,84	46,26	31,51	32,27	26,05	33,84
bei df 4						
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tab.5: Signifikanz zwischen der Enzymaktivität im Urin von Nierengesunden und von Patienten mit Pyelonephritis.

3.3.2	LDH	MDH	GOT	GPT	AP	LAP
chi-Quadrat	5,29	6,41	8,96	5,38	8,17	6,28
bei df 4						
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
r'	0,35	0,49	0,56	0,46	0,54	0,49

Tab.6: Korrelation zwischen der Enzymaktivität im Urin von Nierengesunden mit der Zahl der Erythrozyten/mm³/min

3.3.3	LDH	MDH	GOT	GPT	AP	LAP
chi-Quadrat	5,29	4,44	4,06	2,03	11,69	3,87
bei df 4						
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
r'	0,46	0,43	0,41	0,30	0,61	0,40

Tab.7: Korrelation zwischen der Enzymaktivität im Urin von Nierengesunden mit der Zahl der Leukozyten/mm³/min

3.3.4	LDH	MDH	GOT	GPT	AP	LAP
chi-Quadrat	1,91	2,47	2,34	3,36	2,60	2,14
bei df 4						
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
r'	0,18	0,20	0,20	0,24	0,21	0,19

Tab.8: Korrelation zwischen der Enzymaktivität im Urin von Patienten mit Pyelonephritis mit der Zahl der Erythrozyten/mm³/min.

3.3.5	LDH	MDH	GOT	GPT	AP	LAP
chi-Quadrat bei df 4	10,34	9,28	5,00	5,53	1,93	4,04
p	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
r'	0,39	0,38	0,28	0,30	0,18	0,26

Tab.9: Korrelation der Enzymaktivität im Urin
mit den Leukozyten/mm³/min bei Pyelonephritis.

3.3.6	LDH	MDH	GOT	GPT	AP	LAP
	10%	20%	10%	20%	25%	20%

Tab.10: Falsch positive Enzymwerte der Kontroll-
gruppe

LDH	MDH	GOT	GPT	AP	LAP
12,4%	5,4%	19,6%	12,4%	17,8%	12,4%

Tab.11: Falsch negative Ergebnisse der Gruppe
Pyelonephritiskranker

3.3.7 Der Vergleich der Urinenzymaktivitäten von
akuter und chronischer Pyelonephritis zeigte
zwischen beiden Gruppen keine sicheren Unter-
schiede auf.

3.3.8 In der schon oben erwähnten Arbeit von R. Scholz
wurden die Enzymaktivitäten des Urins bei Glo-
merulonephritis bestimmt. Abb. 2a zeigt die sta-
tistische Auswertung der unterschiedlichen En-
zymkonzentrationen im Urin bei beiden Erkrankun-
gen des Nierenparenchyms (Glomerulo- und Pyelone-
phritis).

	LDH	MDH	GOT	GPT	AP	LAP
ni-Quadrat	9,89	5,21	2,21	8,53	1+, 05	19,11
ei df						

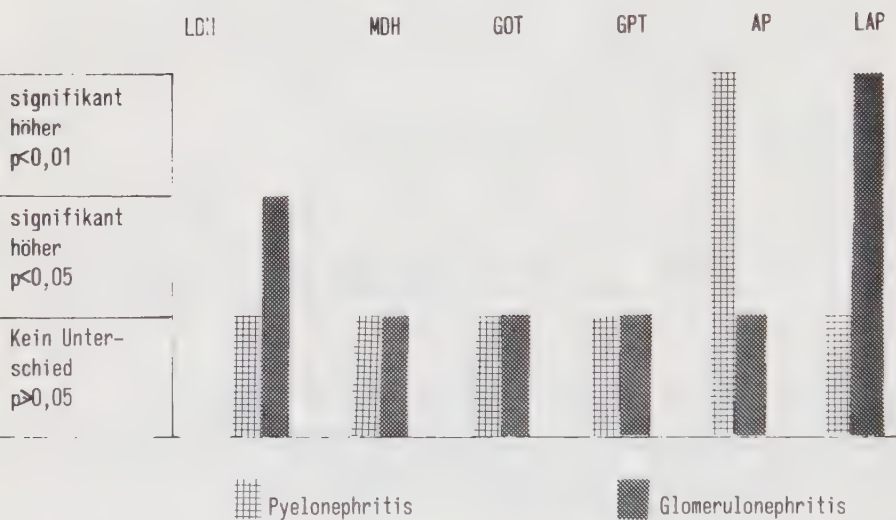


Abb.2a: Vergleich der Enzymaktivitäten im Urin

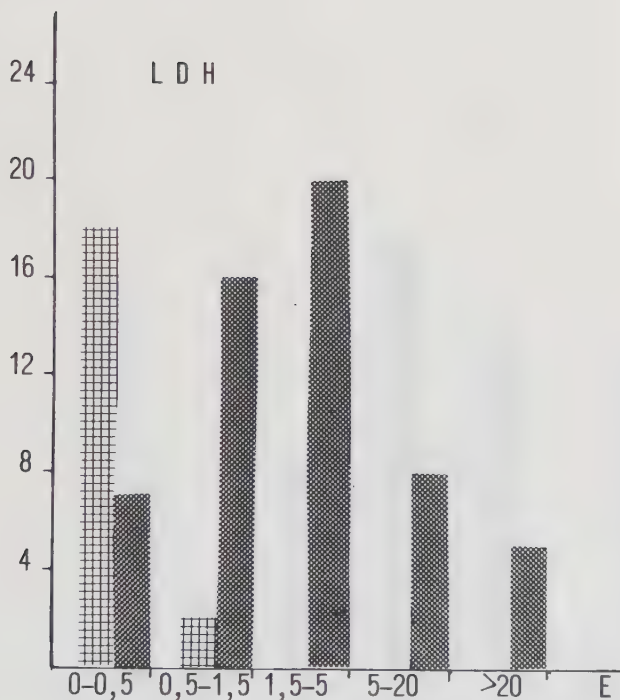


Abb.2: Anzahl der Versuchs- und Kontrollpersonen in den Klassen unterschiedlicher Enzymaktivität im Urin

■ Pat. mit Pyelonephritis
N = 56

▤ Kontrollpersonen
N = 20

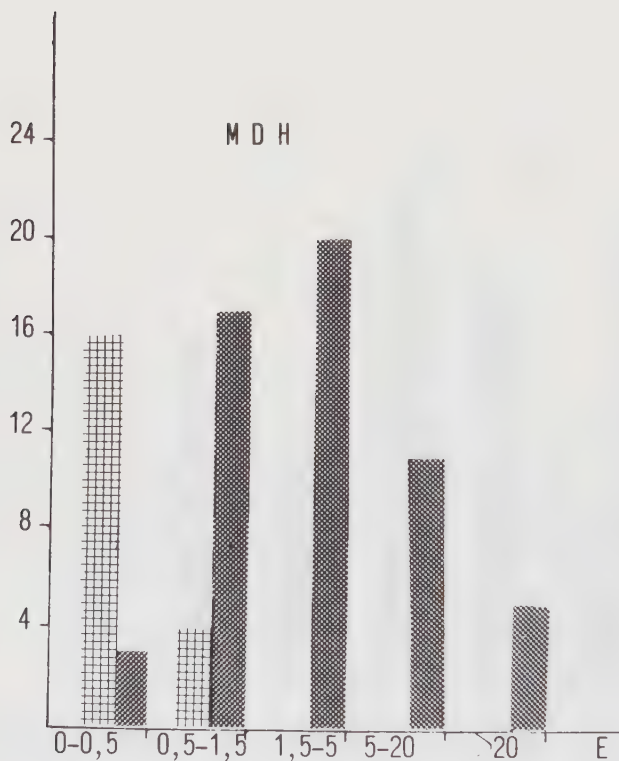


Abb. 3: Anzahl der Versuchs- und Kontrollpersonen in den Klassen unterschiedlicher Enzymaktivität im Urin

Pat. mit Pyelonephritis
N = 56

Kontrollpersonen
N = 20

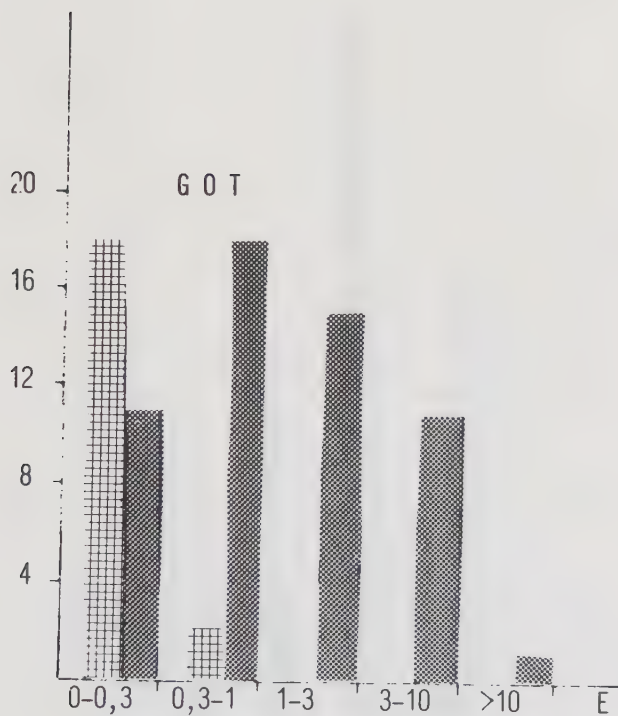


Abb. 4: Anzahl der Versuchs- und Kontrollpersonen in den Klassen unterschiedlicher Enzymaktivität im Urin

■ Pat. mit Pyelonephritis
N = 56

▨ Kontrollpersonen
N = 20

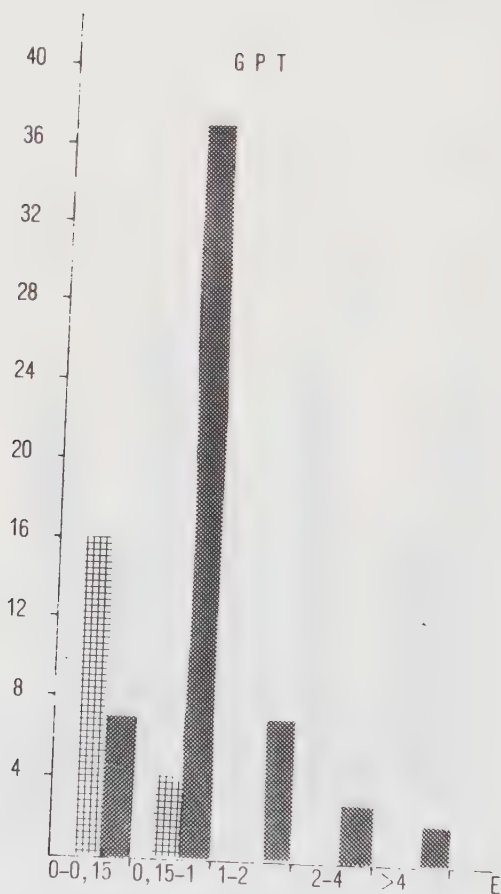


Abb. 5: Anzahl der Versuchs- und Kontrollpersonen in den Klassen unterschiedlicher Asynaktivität im Urin

■ Pat. mit Pyelonephritis
N = 56

▨ Kontrollpersonen
N = 20

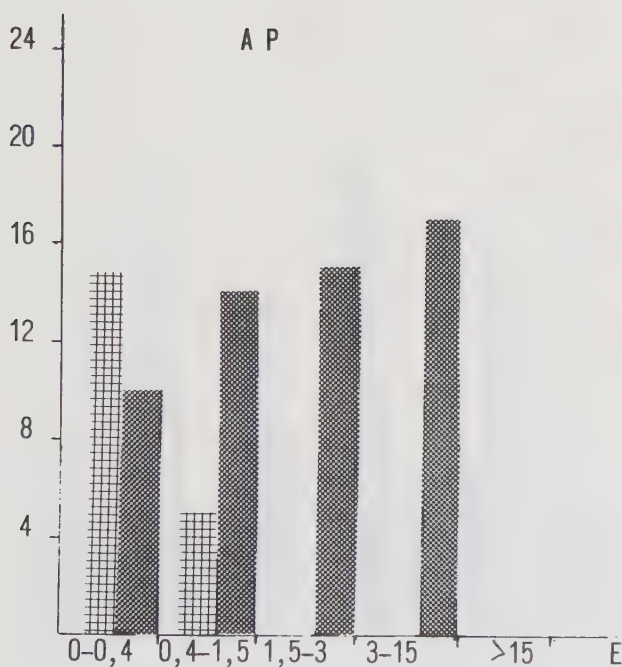


Abb. 6: Anzahl der Versuchs- und Kontrollpersonen in den Klassen unterschiedlicher Enzymaktivität im Urin

■ Pat. mit Pyelonephritis
N = 56

▨ Kontrollpersonen
N = 20

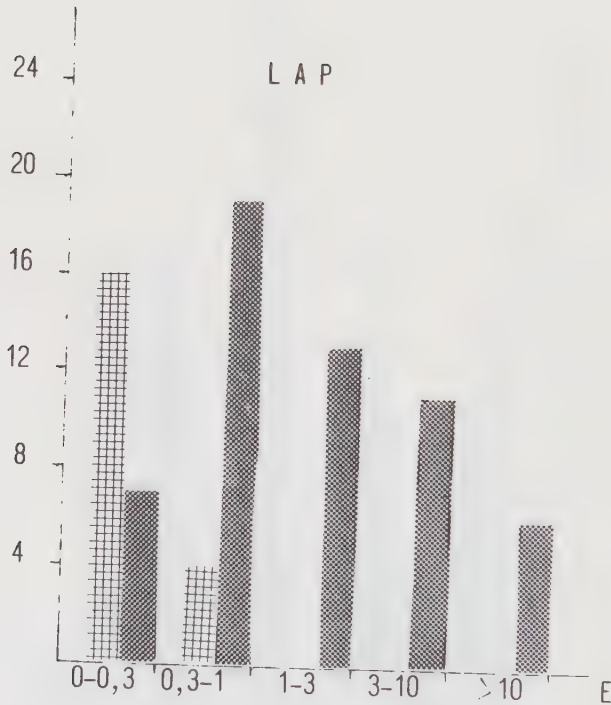


Abb. 7: Anzahl der Versuchs- und Kontrollpersonen in den Klassen unterschiedlicher Enzymaktivität im Urin



Pat. mit Pyelonephritis

N = 56



Kontrollpersonen

N = 20

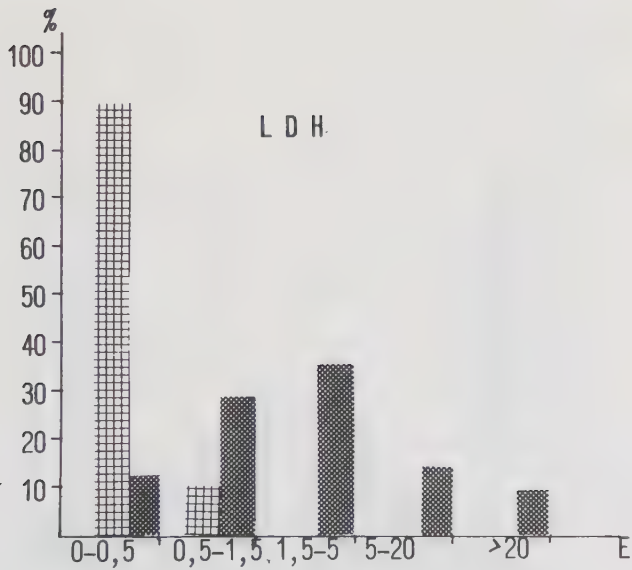


Abb. 8: Prozentualer Anteil der Versuchs- und Kontrollpersonen in den Klassen unterschiedlicher Enzymaktivität im Urin



Pat. mit Pyelonephritis

N = 56



Kontrollpersonen

N = 20

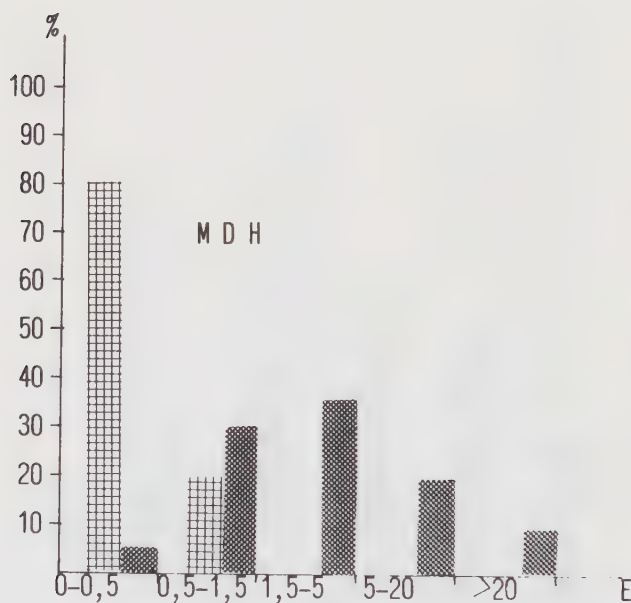


Abb. 9: Prozentualer Anteil der Versuchs- und Kontrollpersonen in den Klassen unterschiedlicher Enzymaktivität im Urin

 Pat. mit Pyelonephritis
N = 56

 Kontrollpersonen
N = 20

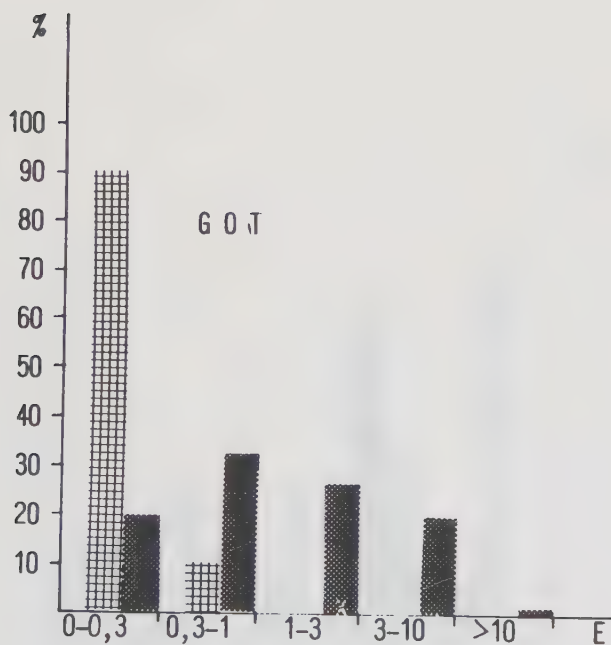


Abb.10: Prozentualer Anteil der Versuchs- und Kontrollpersonen in den Klassen unterschiedlicher Enzymaktivität im Urin



Pat. mit Pyelonephritis

N = 56



Kontrollpersonen

N = 20

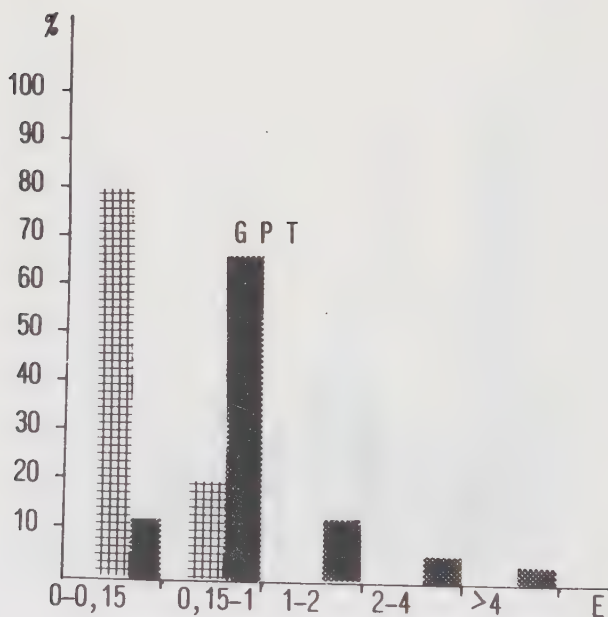


Abb.11: Prozentualer Anteil der Versuchs- und Kontrollpersonen in den Klassen unterschiedlicher Enzymaktivität im Urin

■ Pat. mit Pyelonephritis

n = 56

▨ Kontrollpersonen

n = 20

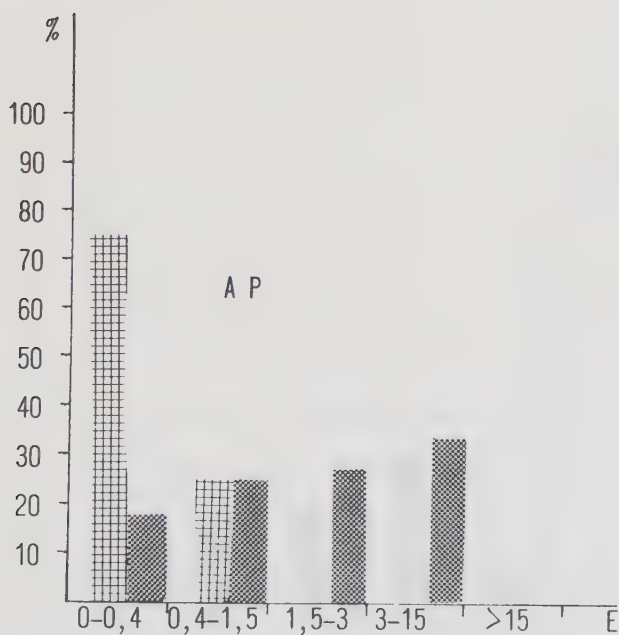


Abb.12: Prozentualer Anteil der Versuchs- und Kontrollpersonen in den Klassen unterschiedlicher Enzymaktivität im Urin

■ Pat. mit Pyelonephritis
N = 56

▤ Kontrollpersonen
N = 20

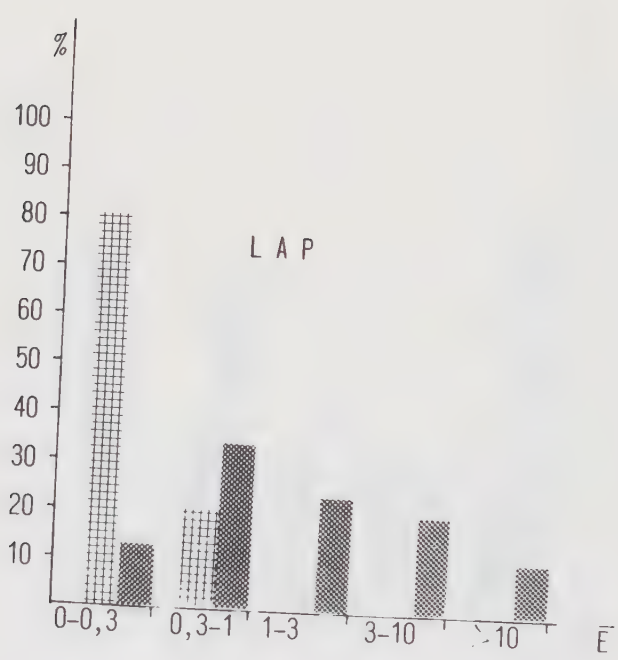


Abb.13: Prozentualer Anteil der Versuchs- und Kontrollpersonen in den Klassen unterschiedlicher Enzymaktivität im Urin

 Pat. mit Pyelonephritis
N = 56

 Kontrollpersonen
N = 20

4. D i s k u s s i o n

4.1 Zur Frage, ob die Enzyme des Serums das glomeruläre Filter der Niere passieren und sich dann als Urinenzyme darstellen, lassen sich folgende Gesichtspunkte anführen:

Abhängig von ihrer Struktur und ihrem Molekulargewicht können Proteine die glomeruläre Basalmembran passieren. Bei einem MG von ca. 5000 beginnt die Behinderung der Passage; mit steigendem Molekulargewicht nimmt sie zu. Bei einem MG von ca. 70000 werden Proteine von der Basalmembran des Glomerulums mehr oder weniger vollständig am Durchtritt gebindert.

Mit Ausnahme der MDH (MG 40-60000) besitzen die anderen fünf der im Urin bestimmten Enzyme ein z.T. erheblich höheres Molekulargewicht. Crockson (13) sieht - zumindest beim Nephrotischen Syndrom - eine Korrelation zwischen der LDH des Serums und der des Urins. Von den meisten Autoren wird der Zusammenhang von enzymatischer Aktivität in Serum und Urin sowohl für die LDH als auch für die anderen in dieser Arbeit untersuchten Enzyme abgelehnt (5, 14, 18, 23, 27, 41, 43, 45).

4.2 Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß bei Pyelonephritis die Enzymausscheidung der LDH, MDH, GOT, GPT, AP und LAP im Urin gegenüber Nieren- und Kreislaufgesunden hoch signifikant erhöht ist.

- 4.2.1 Für die LDH steht dieser Befund in Einklang mit den Ergebnissen von Wacker et al. (45) und Amador et al. (1). Auch bei Pyelonephritis der Ratte ist die U-LDH⁺ erhöht (12). Diesen Befunden entspricht eine Abnahme des LDH-Gehalts der Tubuluszellen wie z.B. bei Hydronephrose oder bei erworbenem Fanconi-Syndrom (34, 44).
- 4.2.2 Im Gegensatz zu Klaus (24), der im Urin von Nierengesunden keine MDH - Aktivität messen konnte, fand sich bei den Normalpersonen eine geringe Konzentration von MDH im Urin. Die Erhöhung der Enzymausscheidung im Harn bei Pyelonephritis war für die MDH von allen gemessenen Enzymen am deutlichsten.
- 4.2.3 GOT ist normalerweise im menschlichen Urin vorhanden (2, 27, 48). Chemische Tubulusschädigung mit Natriumtetrathionat bewirkte bei Ratten eine deutliche Zunahme der GOT-Aktivität im Urin (37). Es ist daher zu erwarten, daß die erhöhte U-GOT-Konzentration bei Pyelonephritis ebenfalls über den Mechanismus der Tubulusschädigung zu erklären ist.
- 4.2.4 Bei der U-GPT liegen ähnliche Verhältnisse wie bei der U-GOT vor (37). Obwohl auch die GPT im Urin eine hoch signifikante Aktivitätszunahme bei Pyelonephritis zeigte, blieben die Werte in der Regel

+ Die Vorsilbe U soll die Aktivität eines Enzyms im Urin kennzeichnen.

unter denen der U-GOT. Dieser Konzentrationsunterschied zeigte sich auch in den analogen Versuchen von R. Scholz für die Glomerulonephritis, so daß der U-GOT/U-GPT-Quotient keine differentialdiagnostische Aussage zwischen Pyelonephritis und Glomerulonephritis erwarten läßt.

4.2.5

Bei Erkrankungen des Tubulusapparates und bei experimentellen Nierenschädigungen (z.B. Hydronephrose und Ischämie) findet sich eine hochgradige Reduktion der Aktivität der Alkalischen Phosphatase der proximalen Tubuluszellen (34, 44). Röntgenbestrahlung von Rattennieren läßt den Gehalt der Nieren-AP absinken, während gleichzeitig die Aktivität der U-AP steigt (3). Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich, wenn Tubuluszellen mit Uraniumnitrat geschädigt werden (11). Da auch die Pyelonephritis eine Schädigung von Tubuluszellen verursacht, ist es überraschend und steht im Gegensatz zum vorliegenden Ergebnis, wenn Amador et al. (1) neben der U-LDH-Erhöhung eine normale U-AP-Aktivität für die chronische Pyelonephritis angeben.

4.2.6

Bergmann und Truss zeigen (7), daß bei chemischer Schädigung von Rattennieren die Aktivität der AP und LAP im Urin ansteigt. Die LAP reagiert dabei weniger 'empfindlich'. Auch bei einer 'Nierenschä-

digung' durch einmalige Gabe von 10 g Sulfonamid oder einmalige Gabe einer normalen Kontrastmitteldosis war die LAP des menschlichen Urins gegenüber der Norm erhöht. Bergmann und Scheler (6) stellen die hohen Werte der U-LAP den relativ niedrigen bei chronischer Glomerulo- und Pyelonephritis gegenüber. Golisch (19) gibt für die Pyelonephritis (es wurden 42 Patienten untersucht. Dabei wurden 20 verschiedene Krankheiten diagnostiziert. Als einzige Nierenparenchymerkrankung wird die Pyelonephritis nur einmal erwähnt) im U-LAP-Verhalten keine Abweichung von der Norm an, während Mullan (29) eine anhaltend hohe LAP-Ausscheidung im Urin geradezu als Kriterium für die Entwicklung einer Pyelonephritis ansieht. Auch das Ergebnis eigener Messungen, bei denen sich stark erhöhte LAP-Werte bei Pyelonephritis ergaben, kann als Ausdruck einer Schädigung von Tubuluszellen gewertet werden.

- 4.3.1 Rosalki und Wilkinson (41) können eine Korrelation der Erythrozyten- und Leukozytenzahl im Urin mit der Höhe der U-LDH-Aktivität nicht feststellen. Dubach (15) fand eine Beziehung zum Leukozytensediment. Dorfman et al. (14) fanden bei Inkubation des Urins mit Gesamtblut erst dann eine Korrelation, wenn Hämolyse auftrat. Ringdahl-Kaiser (40) sieht einen gewissen Zusammenhang mit der Erythrozytenzahl, während Crockson (13) diesen Zusammenhang

ablehnt. Riggins und Kiser (39) fanden eine deutliche Korrelation der U-LDH mit der Leukozytenzahl des Sediments, für die Erythrozyten galt dies nur bei Hämolyse. In Übereinstimmung mit diesen Autoren fand sich auch bei den eigenen Versuchen eine deutliche Beziehung zwischen U-LDH und Leukozytenzahl des Urins. Sie zeigte sich allerdings nur beim Urin von Pyelonephritiskranken; für die Urinproben Nierengesunder war diese Beziehung nicht nachweisbar. Wenn man auch berücksichtigt, daß die Leukozytenzahl im Urin einen Hinweis für eine tubuläre Schädigung der Niere geben kann, so scheinen doch die Leukozyten einen Teil ihrer LDH in das umgebende Medium, in diesem Fall den Harn, zu verlieren.

In Übereinstimmung mit den Befunden anderer Autoren erhöhen nicht hämolysierte Erythrozyten die Aktivität der U-LDH nicht.

4.3.2

Zwischen Aktivität der U-MDH und dem Zellgehalt des Urins besteht keine faßbare Beziehung. In Anbetracht der hohen MDH-Konzentrationen menschlicher Tubuluszellen ist bei Pyelonephritis wohl diese Nierenstruktur als Herkunftsort für die hohen U-MDH-Aktivitäten verantwortlich.

4.3.3

Gleiches gilt wahrscheinlich auch für die Transaminasen des Urins (U-GOT, U-GPT). Für einen

Ursprung aus zellulären Harnbestandteilen ergab sich sowohl bei Nierengesunden als auch bei Patienten mit Pyelonephritis kein Hinweis.

4.3.4

Wacker et al.(45) verneinen den Zusammenhang zwischen der Erythrozytenzahl im Urin und der U-AP, vorausgesetzt, es liegt keine sichtbare Hämolyse vor. Die eigenen Ergebnisse bestätigen den Befund. Auch gegen eine Beziehung der Leukozytenzahl des Urins mit der Aktivität der U- AP sprechen die Befunde bei Pyelonephritis.

4.3.5

In Übereinstimmung mit den Befunden von Bergmann et al.(5) erscheint es unwahrscheinlich, daß die Zellen des Harns wesentliche LAP-Aktivitäten in den Urin abgeben.

4.4

Abgesehen von der LDH, deren Aktivität im Harn möglicherweise z.T. aus Leukozyten stammt, besteht für die anderen im Urin bestimmten Enzyme keine Beziehung zur Leukozytenzahl des Urins. Es ist anzunehmen, daß ein Teil der gemessenen Urinenzymaktivitäten aus Erythrozyten stammt, obwohl sich diese Beziehung nicht statistisch sichern ließ. Vor allem scheinen die an den untersuchten Enzymen reichen Tubulusepithelien bei einer Zellschädigung Enzyme in das Tubuluslumen und damit in den Urin abzugeben.

- 4.5 Zur Frage der besonderen Enzymkonstellation im Urin bei bestimmten Erkrankungen der Niere liegen bisher noch wenige Untersuchungen vor. Amador et al. (1) fanden sowohl bei Pyelonephritis als auch bei Glomerulonephritis eine Erhöhung der U-LDH. Bei Glomerulonephritis trat außerdem eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase auf, die bei Pyelonephritis fehlte. Auf Grund der eigenen Ergebnisse und der von Scholz ist für die Differentialdiagnose zwischen Pyelonephritis und Glomerulonephritis die Bestimmung der LDH, der AP und der LAP im Urin geeignet. Die U-LDH war bei beiden Erkrankungen erhöht, jedoch bei Glomerulonephritis signifikant höher. Der selbe Befund gilt für die LAP des Urins, während sich für die Pyelonephritis eine höhere AP-Aktivität aufzeigen ließ.
- 4.6 Die Bestimmung von Enzymen im Urin kann als weitere-diagnostische und differentialdiagnostische Untersuchungsmethode zur Erfassung von Läsionen im Bereich des proximalen und distalen Tubulus der Niere aufgefaßt werden.

5. Zusammenfassung

20 Nieren- und Kreislaufgesunde und 56 Patienten mit Pyelonephritis wurden in Bezug auf das Enzymverhalten im Urin untersucht und miteinander verglichen. Alle sechs untersuchten Urinenzyme (LDH; MDH; GOT; GPT; AP; LAP) waren beim Vorliegen einer Pyelonephritis signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht.

Der Zellgehalt des Urins wurde quantitativ erfaßt. Eine Beziehung zwischen der Zahl der Leukozyten und Erythrozyten im Harn mit der Höhe der Enzymaktivität konnte nicht ermittelt werden. Eine Ausnahme bildete dabei das Verhalten der LDH des Urins, die mit der Anzahl der Leukozyten im Harn positiv korrelierte.

Es ist anzunehmen, daß der überwiegende Teil der Urinenzymaktivitäten aus den enzymreichen Tubuluszellen des Nephrons stammt. Die erhöht meßbaren Konzentrationen der Urinenzyme beim Vorliegen einer Pyelonephritis lassen sich durch den Mechanismus der Tubuluszellschädigung und der daraus folgenden Abgabe von Enzymen in den Harn erklären.

Für die Differentialdiagnose zwischen Pyelo- und Glomerulonephritis an Hand der Urinenzymkonstellation fanden sich folgende Ergebnisse: Bei der Pyelonephritis ergaben sich höhere Werte für die

Alkalische Phosphatase, bei der Glomerulonephritis fanden sich höhere Aktivitäten der Lactatdehydrogenase und Leucin-Amino-peptidase.

Literaturverzeichnis

1. AMADOR, E., L.E. DORFMAN, W.E.WACKER:
Annals of Internal Medicine 62, 31 (1965)
2. AMELUNG, D., H.D. HORN, E.SCHRÖDER:
Kli. Wschr. 36, 963 (1958)
3. ASSCHER, A., S.G. ANSON:
Lancet 1960, S. 1109
4. BAYLISS, L.E., P.M. KERRIDGE, D.S. RUSSEL:
J. Physiol. 77, 386 (1933)
5. BERGMANN, H., S. ESTRICH, F.SCHELER, M.SCHMIDT:
Ärztl. Lab. 2, 255 (1963)
6. BERGMANN, H., F.SCHELER:
Kli.Wschr. 42, 275 (1964)
7. BERGMANN, H., F.TRUSS:
Med. Welt 34, 1760 (1964)
8. BESSEY, O.H. et al.:
J. Biol. chem. 164, 321 (1946)
9. Biochemisches Taschenbuch
Herausgeber: H.M.Rauen, Springer-Verlag Berlin
1964
10. BÖTTIGER, L.E., S.LINDSTEDT, T. v. SCHREEB:
Acta Chir. Scand. 132, 356 (1966)
11. BREEDIS, C., C.M.FLORY, J.FURTH:
Arch. Pathol. 36, 402 (1943)
12. BRENNER, B.M., V.E. GILBERT:
J. med. Sci. 245, 31-42 (1963)
13. CROCKSON, R.A.: Lancet 1, 140 (1961)
14. DORFMAN, L., AMADOR, E., W.WACKER:
JAMA 184, 123 (1963)
15. DUBACH, U.C.: Helvetica medica acta 2, 139 (1966)
16. DUBACH, U.C.: Kli.Wschr. 14, 753 (1965)
17. DUBACH, U.C.: Kli.Wschr. 4, 157 (1963)
18. DUNN, M., J.MARTINS? K.R. REISSMANN:
J. lab. clin. med. 51, 259 (1958)

19. GOLICH, G.: Klin.Wschr. 38, 968 (1960)
20. GOMORI, G.: Proc. soc. exp. biol. med. 85, 570 (1954)
21. HOPPE-SEYLER/THIERFELDER:
Handbuch der physiologisch-und pathologisch-
chemischen Analyse 10. Aufl.Band 6, Springer 1966
22. JÖSCH, W., U.C.DUBACH:
Clinica chimica acta: 15, 325 (1966)
23. KLAUS, D.: Ärztliche Forschung 12, 548 (1958)
24. KLAUS, D.: Klin.Wschr. 36, 107 (1958)
25. KRECKE, H.-J., SCHÜTTERLE, G.:
Dtsch. Arch. klin. Med. 207, 118 (1961)
26. LYMBEROPOULOS, S., W.LUTZEYER:
Der Urologe, 4, 181 (1966)
27. MANSON, E.E., CHERNIGOY, B., CUSMINSKY:
JAMA 178, 1088 (1961)
28. MATTENHEIMER, H.:
in: Enzymes in Urine and Kidney, Huber-Verlag,
Bern, 1968, S. 119 - 140
29. MULLAN, D.P.: J. clin. Pathol. 20, 660 (1967)
30. NACHLAS, M., MONIS, B., ROSENBLATT, D., A.SELIGMAN:
J. biophys. biochem. cyt. 7, 261 (1961)
31. NEUMANN, K.; Grundriß der Gefriertrocknung 2. Aufl.
Verlag Musterschmidt, Göttingen 1955
32. Persönliche Mitteilung PD Dr.Platt, Med. Univ.-
Klinik Giessen
33. PLUMMER, D.T., LEATHWOOD, P.D.:
Biochem. J. 103, 172 (1967)
34. POLLAK, V., BONTING, S., MUEHRCKE, R., R.KARK:
J.clin.Invest. 39, 1386 (1960)
35. PROOM, H.: The Institute of Biology London S.117-126, 1951
36. RAAB, W.P. in: Enzymes in Urine and Kidney a.a.O.
37. RAAB, W.P., E.DONHOFFER:
Klin.Wschr. 45, 1254 (1967)

38. RICHTERICH, R., P. SCHAFOETH, H. E. FRANZ:
Enzymol. biol. clin. 1, 114 (1961/62)
39. RIGGINS, R. W., W. S. KISER:
J. Urolog. 90, 594, (1963)
40. RINGDAL-KAISER, E.:
Helvetica Medica Acta 6, 505 (1966)
41. ROSALKI, S. B., J. H. WILKINSON:
Lancet 2, 327 (1957)
42. SCHOENBERGER, G. A., W. E. WACKER:
in: Enzymes in Urine and Kidney a. a. O.
43. SCHRÖDER, E.: Dissertation, Düsseldorf 1958
44. TRUSS, F., HORT, W.:
Med. Welt 3, 123, 1760 (1964)
45. WACKER, W. E., AMADOR, E., L. E. DORFMAN:
JAMA 188, 671 (1964)
46. WROBLEWSKI, F., J. S. LADUE:
Proc. Soc. exp. biol. med. 90, 210, (1955)
47. WROBLEWSKI, F., J. S. LADUE:
Ann. intern. Med. 45, 801 (1956)
48. YAMADA, K. et al.:
Chem. Zbl. 134, 2762 (1963)

Herrn Prof. Dr. Schütterle, der mir das Thema dieser Arbeit stellte und mich in theoretischen und praktischen Fragen unterstützte, möchte ich an dieser Stelle danken.

Die Herren PD. Dr. Wörner, PD. Dr. Platt und Dr. Leber haben mich in Bezug auf die Enzymbestimmung im Urin beraten; ihnen möchte ich hier ebenso Dank aussprechen wie Herrn Dr. Beckmann, der mich in statistischen Fragen unterstützte.

Für die vielen wertvollen labortechnischen Hinweise danke ich Frl. Brünig.

L e b e n s l a u f

Am 29. 7. 1943 wurde ich in Bad Polzin in Pommern geboren. 1949 wurde ich in Netze (Hessen) eingeschult. Nach einer vierjährigen Schulzeit in Hannover besuchte ich zunächst eine Aufbauschule und anschließend das Realgymnasium Wesertor in Kassel. An der gleichen Schule, die inzwischen in Goetheschule umbenannt worden war, machte ich 1963 mein Abitur.

Das Medizinstudium begann ich im gleichen Jahr in Marburg, wo ich 1964 das Vorphysikum und 1965 das Physikum bestand. Nach dem ersten klinischen Semester immatrikulierte ich mich in Gießen. Im Januar 1969 bestand ich dort die Ärztliche Prüfung.

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich an den Gießener Universitätskliniken ab.

Im Juni 1970 erhielt ich meine Approbation als Arzt.

